

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



ÖSTERREICHISCHES
PATENTAMT

Ⓔ Klasse: 30 F 018
Ⓔ Int.Cl.³: A61K 009/52

Ⓐ AT PATENTSCHRIFT Ⓜ Nr. 360164

Ⓔ Patentinhaber: EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR
BUDAPEST UNGARN

Ⓔ Gegenstand: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTEL-
-WIRKSTOFFEN MIT DEPOTWIRKUNG, AUS WIRKSTOFFEN
MIT EINEM GEHALT AN BASISCHEM STICKSTOFF

Ⓔ Zusatz zu Patent Nr.

Ⓔ Ausscheidung aus:

Ⓔ Ⓐ Angemeldet am: 1977 11 22, 8361/77

Ⓔ Ausstellungspriorität:

Ⓔ Ⓐ Ⓐ Unionspriorität:

Ⓔ Beginn der Patentdauer: 1980 05 15

Ⓔ Längste mögliche Dauer:

Ⓔ Ausgegeben am: 1980 12 29

Ⓔ Erfinder: ORBAN ERNO DR.

BUDAPEST UNGARN

BORVENDÉG JÁNOS DR.

BUDAPEST UNGARN

NAGY LÁSZLÓ

BUDAPEST UNGARN

SÓTI MÁRTA

BUDAPEST UNGARN

BANDER ERZSÉBET

BUDAPEST UNGARN

Ⓔ Abhängigkeit:

Ⓔ Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:

CH-PS 379057 DE-OS1944693 FR-OS2150931 CH-PS 389829
FR-PS 659 M GB-PS1075293 CH-PS393636 FR-PS 806 M
DE-OS1908946 FR-PS1413851 US-PS3594470
DIE PHARMAZIE, BERLIN (OST), 26, 1971, S. 57-77

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen mit Depotwirkung, aus Wirkstoffen mit einem Gehalt an basischem Stickstoff, unter Einsatz linearer Copolymeren mit von Methacrylsäure stammenden Struktureinheiten, welches Verfahren gegebenenfalls in Gegenwart inerter, wasserunlöslicher pharmazeutischer Hilfstoffe - insbesondere von Stärke oder 5 von Cellulose - durchgeführt wird.

In der Pharmazie werden seit etwa 1960 in zunehmendem Maße Arzneimittelwirkstoffe mit Depotwirkung angewandt, bei deren Verabreichung also - nach Aufnahme durch den Organismus - über längere Zeit der darin enthaltene Wirkstoff in geregelter Weise abgegeben wird, d.h., es ist eine länger dauernde, konstant bleibende Absorption der Wirkstoffe gewährleistet. Der in der verabreichten, einzigen Arzneimittelleinheit vorhandene Gehalt an Wirkstoff kann dabei das Mehrfache der 10 in konventionellen Formen des betreffenden Arzneimittels enthaltenen Dosis betragen. In der Fachliteratur - beispielsweise im Buch von W.A.Ritschel: "Angewandte Biopharmazie", Wissenschaftliche Verlags-Ges mbH, Stuttgart, 1973, S. 402 - werden Arzneimittelwirkstoffe dieses Typs als retarde Präparate oder als retardierende Depot-Präparate bzw. als solche mit "sich hinziehender" oder 15 mit "anhaltender" Wirkung bezeichnet. Bei einmaliger Einnahme solcher Arzneimittelwirkstoffe mit Depotwirkung - beispielsweise in Form einer einzigen Tablette - kann im Blut des Patienten der Wirkstoffspiegel während mehrerer Stunden konstant gehalten werden, ohne daß dadurch der Organismus in irgend einer Weise geschädigt würde. Bei Anwendung dieser Arzneimittelwirkstoffe mit Depotwirkung wird die sonst täglich mehrmals erforderliche Einnahme des betreffenden Präparats 20 vermieden und vor allem können Behandlungen von Krankheiten mit sonst in verhältnismäßig kürzeren Zeitintervallen zu verabreichenden Injektionen wesentlich vereinfacht bzw. die Wirkstoffabgabe über die gesamte Nachtzeit - beispielsweise bei Schlafmitteln - richtig geregelt werden.

Zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen mit Depotwirkung sind bisher als wichtigste Methoden bzw. Verfahren folgende bekannt:

1. Anwendung von Arzneimittelkombinationen, welche außer dem eigentlichen Wirkstoff zusätzlich noch eine Komponente - beispielsweise Adrenalin - enthalten, durch welche die Aufnahme des Präparats im Organismus auf physiologischem Wege verlangsamt wird;

2. Im Molekül des Wirkstoffs werden chemische Veränderungen hervorgerufen - beispielsweise Herstellung von schlecht löslichen Salzen, von Estern, Äthern, Komplexen bzw. von Additionsverbindungen; 30

3. Schließlich kann durch Verlangsamung des Inlösung-Gehens des Wirkstoffs im Gesamtpräparat auf physikalischem Wege gleichfalls eine Depotwirkung erzielt werden:

Hiezu gehören Präparate in fester Form, welche mit unterschiedlichen Filmüberzügen versehen sind oder auch in solchen Hüllmassen eingebettete Arzneimittelwirkstoffe, welche (Hüllmassen) im 35 Magen-Darm-Kanal schlecht oder nicht löslich sind.

Bei der ersten Methode können jedoch einerseits bei oral zu verabreichenden Präparaten die Resorptionsverhältnisse nicht beeinflußt werden und andererseits ist auch bei parenteraler Applikation das Anwendungsgebiet eng begrenzt. Die Anwendbarkeit des zweiten Verfahrens dagegen ist durch die außerordentliche Vielfalt der chemischen Strukturen der hier in Betracht kommenden Arzneimittelwirkstoffe beschränkt - u.zw., weil die retardierende Komponente nur mit bestimmten Typen von Molekülen und funktionellen Gruppen chemisch reagieren kann, so daß in der Praxis dieses Retardierverfahren nur bei einer eindeutig abgrenzbaren Gruppe von Wirkstoffen anwendbar ist. Die zuletzt angegebene Methode schließlich ist zwar die universellste; die auf diese Weise hergestellten Arzneimittelwirkstoffe zeigen jedoch in der Abgabe des Wirkstoffs eine verhältnismäßig 40 breite Streuung, welche sowohl durch spezielle Herstellungsbedingungen als auch durch technologische Parameter wesentlich beeinflusbar ist, und außerdem wirkt sich auch das individuelle, vom Durchschnitt abweichende Verhalten des Organismus - beispielsweise in unterschiedlichen Krankheitsfällen - auf die Wirkstoffresorption entsprechend aus.

Innerhalb der Arzneimittel mit Depotwirkung bilden die zu oraler Verabreichung bestimmten 50 Präparate eine spezielle Gruppe: beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulver, Emulsionen sowie Suspensionen. Arzneimittel dieser Gruppe sollen insbesondere bei Anwendung in der Kinderheilkunde vor allem keinen unangenehmen Geschmack aufweisen; die Anwendbarkeit von Arzneimitteln bei Kindern bzw. auch bei empfindlichen erwachsenen Patienten wird von der Überdeckung des

Geschmacks entscheidend beeinflußt weshalb in der Arzneimittelforschung die Lösung dieses Problems entsprechend berücksichtigt wird.

In CH-PS Nr. 379037, Nr. 388828 sowie Nr. 393638, in DE-OS 1806846, in FR-PS Nr. 859 M, Nr. 806 M sowie Nr. 1.418.851, in GB-PS Nr. 1.075.293 und auch in US-PS Nr. 3.594.470 sind schließlich Verfahren zur Herstellung von sogenannten "Arzneimittel-Resinaten" beschrieben, bei deren Durchführung als makro-molekulare Substanz zum Binden der Moleküle des betreffenden Arzneimittelwirkstoffs bzw. zum Erreichen der Depotwirkung desselben geeignete, handelsüblicher Ionenaustauscher-Harze verwendet werden; Solche Ionenaustauscher-Harze - sei es als Kationenaustauscher oder als Anionenaustauscher - sind in jedem Fall infolge ihrer Struktur als raumvernetzte Polymeren überhaupt nicht löslich, u.zw. weder in basischen noch in sauren Lösungsmitteln; die als Salze der Ionenaustauscher-Harze gebildeten Resinate und auch deren mit basischen bzw. mit sauren Arzneimittelwirkstoffen gebildeten Salze - also Arzneimittel-Resinate - sind tatsächlich seit langem bekannte Stoffe und ebenso auch die Verwendung derselben in der Pharmazie. Weiters ist in FR-PS Nr. 2.150.981 auch eine Arzneimittelinbettung geoffenbart, welche unter Verwendung von Harzen auf rein physikalischem Wege erfolgt; bei den hier angewendeten Verfahrensschritten tritt also zwischen den betreffenden Wirkstoffen und den zur Einbettung derselben eingesetzten makro-molekularen Substanzen keinerlei chemische Bindung ein. Die an sich bereits bekannten Substanzen vom Typ der methacrylsäurehaltigen Copolymeren wurden bisher ausschließlich für spezielle Zwecke verwendet: so beispielsweise gemäß US-PS Nr. 3.520.970 für Filmüberzüge, wie in US-PS Nr. 3.330.729, Nr. 3.689.834, Nr. 3.551.556 sowie Nr. 2.987.445 erwähnt - als Einbettungssubstanz für Granulen, oder auch als Adsorbens (siehe DE-OS 1844693); hierbei wurde jedoch die Möglichkeit einer zwischen der wirksamen Komponente des Präparats und dem Copolymeren etwa eintretenden chemischen Wechselwirkung überhaupt nicht erkannt. Schließlich ist in der letztgenannten DE-OS 1844693 auch die Verwendung von linearen Methacrylsäure-Methacrylsäuremethylester-Derivaten angegeben, wobei jedoch mit dem Copolymeren mittels eines sogenannten "molekularen Einschlußverfahrens" (molecular entrapment) Niederschläge aus Polymeren und Wirkstoff gebildet werden - also keineswegs Pharmakon-Polymethacrylat-Salze; bei diesem bekannten Herstellungsverfahren kann daher auch nur aus der wässrigen Dispersion der Polymeren ein Substanzgemisch aus Pharmakon und Polymere erhalten werden. Bezüglich aller hier behandelten Literaturstellen kann also zusammenfassend festgestellt werden, daß es bei Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen zwar bereits bekannt war, Copolymeren lediglich als physikalische Träger oder als Adsorbens zu verwenden - und dadurch auch eine Depotwirkung für den eingesetzten Wirkstoff zu erreichen.

Es soll nun das Verfahren der eingangs beschriebenen Art zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen mit Depotwirkung, aus Wirkstoffen mit einem Gehalt an basischem Stickstoff derart vorteilhaft ausgestaltet werden, daß bei Durchführung desselben unter Vermeidung der den bisher bekannten Methoden anhaftenden Nachteile in möglichst einfacher und leicht ausführbarer Weise geschmacksfreie Arzneimittelwirkstoffe mit Depotwirkung hergestellt werden können.

Die Entwicklung des neuen Herstellungsverfahrens beruht auf der Erkenntnis, daß - falls die mit anorganischen oder mit organischen Säuren, beispielsweise mit Salzsäure, Schwefelsäure oder mit Essigsäure, gebildeten Salze von Pharmaca mit einem Gehalt an basischem Stickstoff in wässriger Phase mit wasserlöslichen Salzen methacrylsäurehaltiger Copolymeren, beispielsweise mit den Natriumsalzen oder Kaliumsalzen, umgesetzt werden - durch die im Copolymeren enthaltenen Carboxylgruppen mit dem freien Arzneimittelmolekül Salze gebildet werden, welche zur Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe mit Depotwirkung geeignet sind. Im Falle des Einsatzes eines primären Amins kann die betreffende Reaktion folgendermaßen ablaufen:



Wobei bedeuten: Re-COOH = Copolymere,
 R-NH_2 = Arzneimittelmolekül (freie Base),
 Me = Alkalimetall (beispielsweise Na, K),
 X^- = anorganisches oder organisches Anion
 (beispielsweise Cl^- , CH_3COO^- usw.)

Die auf diese Weise erhaltenen Polymethacrylsäure-Pharmakon-Salze haben an sich unterschiedliche Wasserlöslichkeit, welche vor allem von derjenigen der freien Base abhängt, jedoch auch von der Anzahl der an der Reaktion teilnehmenden Carboxylgruppen des Copolymeren beeinflusst wird. Es wurde nun gefunden, daß im Fall solcher Wirkstoffe, welche primären, sekundären, tertiären oder in einem Ring gebundenen Stickstoff enthalten, diese Reaktion als stöchiometrischer Prozeß abläuft. Für den Fachmann ist nun bei Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen mit Depotwirkung die Verwendbarkeit von methacrylsäurehaltigen Copolymeren völlig überraschend.

Nach der Erfindung wird nun das Verfahren der eingangs beschriebenen Art zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen mit Depotwirkung, aus Wirkstoffen mit einem Gehalt an basischem Stickstoff, unter Einsatz linearer Copolymeren mit von Methacrylsäure stammenden Struktureinheiten, derart durchgeführt, daß ein wasserlösliches Salz (I) des Arzneimittelwirkstoffs mit einem Gehalt an basischem Stickstoff, mit einer anorganischen oder mit einer organischen Säure, und ein wasserlösliches Salz (II) von Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymeren oder/und von Methacrylsäure-Acrylsäureester-Copolymeren - vorzugsweise das betreffende Natriumsalz oder Kaliumsalz - zu einem wasserunlöslichen Salz umgesetzt werden.

Bei einer bevorzugten Ausgestaltung dieses Herstellungsverfahrens wird als wasserlösliches Salz des Arzneimittelwirkstoffs mit einem Gehalt an basischem Stickstoff das mit Salzsäure, Schwefelsäure oder mit Essigsäure gebildete Salz eingesetzt.

In jedem Fall wird das gewonnene Reaktionsprodukt abfiltriert und bei 45 bis 60°C getrocknet, wobei dasselbe aus dem Zustand des Hydrogels in den des Xerogels übergeht - welches letzteres für die weitere Aufarbeitung zu feinkörnigen Teilchen oder zu Pulver zerkleinert werden kann. Zur Herstellung des vorzugsweise eingesetzten Natriumsalzes bzw. des Kaliumsalzes des betreffenden Copolymeren wird zweckmäßig Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymeres verwendet: so beispielsweise die von Röhm Pharma, Darmstadt hergestellten Erzeugnisse der Eudragit-L-Reihe - insbesondere Eudragit L 30 D, L 80 sowie L 100; weiters können auch Methacrylsäure-Acrylsäureester-Copolymeren verwendet werden: beispielsweise MPH 05 (Tanabe Selyaku, Osaka, Japan) = Methacrylsäureacrylsäuremethylester-Copolymeres bzw. Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Acrylsäureester-Copolymeres, z.B. MPM 06 (Tanabe Selyaku, Osaka, Japan) = Methacrylsäuremethacrylsäuremethylesteracrylsäuremethylester-Copolymeres.

Diese hier angegebenen Copolymeren werden in fester Form - z.B. als Pulver oder als Granulat - oder auch in wässriger Form als Dispersion bzw. als Latex mit der Lauge zur Reaktion gebracht. Selbstverständlich können auch sonstige - von andern Herstellern angebotene - Copolymeren ähnlicher Zusammensetzung mit Carboxylgruppen mit der Lauge zur Reaktion gebracht werden. Soll das erhaltene Gel später zerkleinert werden, dann soll zweckmäßig zu einer der bei den Lösungen vor Vermischen derselben 10 bis 15% eines wasserunlöslichen, indifferenten pharmazeutischen Hilfsstoffs zugegeben werden - beispielsweise Stärke oder mikrokristalline Cellulose -, dessen Teilchen in das Gel in gleichmäßiger Verteilung eingebaut werden und dessen Struktur brechen, wodurch die Zerkleinerung erheblich erleichtert wird; der gleiche Effekt kann auch dadurch erreicht werden, daß die Hilfsstoffe in das abfiltrierte Hydrogel gleichmäßig verteilt einverleibt werden.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren kann die Reaktion bei Raumtemperatur unter überaus einfachen Bedingungen durchgeführt werden - u.zw. läuft dieselbe nach Vermischen der Lösungen unter ständigem Rühren sofort ab; bei Herstellung großer Mengen des betreffenden Arzneimittelwirkstoffs soll nach dem Vermischen der Lösungen zweckmäßig noch 80 bis 90 min weitergeführt und erst danach das Endprodukt isoliert werden. Weil auch aus den - im allgemeinen schlecht wasserlöslichen - Arzneimittelbasen mit Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure usw. die wasserlöslichen Salze der Arzneimittelwirkstoffe hergestellt werden können - sind die hier ablaufenden Reaktionen sehr vielfältig anwendbar; die Herstellung der Copolymeren-Pharmakon-Salze ist auch in

industriellem Ausmaß durchaus wirtschaftlich.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können bisher unbekannte, strukturell wohldefinierte Copolymeren-Pharmakon-Verbindungen hergestellt werden, in denen zwischen den Carboxylgruppen des Copolymeren und den basischen Stickstoffatomen des Pharmacoons Carboxylat-Ammonium-Salzbindingen vorliegen. Bei diesen Copolymeren-Pharmakon-Verbindungen kann durch Aufnahme von IR-Spektren die Carboxylat-Ammonium-Struktur einwandfrei nachgewiesen werden. Zum qualitativen Nachweis der zwischen dem methacrylsäurehaltigen Copolymeren und den organischen Basen auftretenden Salzbildung wird zweckmäßig die IR-Spektroskopie herangezogen, weil in der IR-Technik die Substanzen ohne Auflösen - in KBr-Pastillen - untersucht werden können und daher mit der
10 infolge des AuflöSENS eintretenden Dissoziation nicht gerechnet zu werden braucht.

In den Zeichnungen sind mehrere Spektrogramme des Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymeren bzw. der zur Salzbildung verwendeten freien Basen und schließlich der Copolymeren-Pharmakon-Salze veranschaulicht. Im speziellen zeigen: Fig. 1 ein solches Spektrogramm des Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymeren; Fig. 2 dasjenige des Ephedrine (*s*-Phenylpropanolmethylamin); Fig. 3 das Spektrogramm des Ephedrin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäure-Esters;
15 Fig. 4 das Spektrum des Doxepins (N,N-Dimethyl-9-[6H-dibenz(b,e)oxepin-11-yliden]-propylamin); und schließlich Fig. 5 dasjenige des Doxepin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäure-Esters.

Die Auswertung dieser Spektrogramme ergibt folgendes:

Bei dem in Fig. 1 dargestellten Spektrogramm des Methacrylsäureester-Copolymeren sind bei
20 1790 bis 1680 cm^{-1} die $\nu_{\text{C=O}}$ -Banden von Ester und Carbonsäure miteinander verschmolzen, weil die Carbonylgruppe der Carbonsäure zu existieren aufhört und die Banden des entstehenden Carboxylat-Ions an anderer Stelle erscheinen; bei 1500 bis 1600 cm^{-1} erscheinen die $\nu_{\text{as CO}_2}$ -Bande des Carboxylat-Ions - wogegen in diesem Bereich das Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymere selbst keine Absorption zeigt.

25 Aus dem in Fig. 2 gezeigten Spektrogramm ist ersichtlich, daß bei der Salzbildung die intensive und schmale NH-Bande des Ephedrine verschwindet und anstatt desselben bei kleineren Frequenzen eine N^+H_3 -Bande aufscheint.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren von Arzneimittelwirkstoffen mit Depotwirkung bringt folgende wesentliche Vorteile mit sich:

30 a) im Magen-Darm-Kanal zerfällt das Polymere-Pharmakon-Salz in seine Komponenten, wodurch das Pharmakonmolekül als Hydrochlorid oder in Form der Base frei wird und somit ungehindert resorbiert werden kann;

b) durch den diesem Arzneimittelwirkstoff anhaftenden Salzcharakter ist eine entsprechende Stabilität des ursprünglichen Pharmacoons gewährleistet;

35 c) schließlich ist das verwendete Polymere physiologisch völlig indifferent; bereits seit langer Zeit ist auch in Arzneimitteln die perorale Anwendung dieses Polymeren üblich. Wie beispielsweise in H.P.Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und "angrenzende Gebiete", Aulendorf, Württemberg 1971, S. 202 angegeben, wird im Magen-Darm-Kanal das Polymere nicht resorbiert, sondern mit dem Stuhl unverändert wieder ausgeschieden.

40 Als Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Derivat oder/und als Methacrylsäure-Acrylsäureester-Derivat werden vorzugsweise die von Röhm Pharma, Darmstadt unter der Bezeichnung Eudragit sowie die von Tanabe Seiyaku, Osaka, Japan als MPM bzw. als MPA in den Handel gebrachten Produkte verwendet.

Die Durchführung des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens für Arzneimittelwirkstoffe
45 mit Depotwirkung, aus Wirkstoffen mit einem Gehalt an basischem Stickstoff, wird an Hand der folgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1: Herstellung von retardierend wirkenden Kapseln aus Propoxyphen:

Zuerst wird 1000 g Propoxyphen-Hydrochlorid (USP XVIII) - d.l. (+)- α 1,2-Diphenyl-2-propionyloxy-3-methyl-4-dimethylamino-butan-Hydrochlorid - in 15 l destilliertem Wasser gelöst und dann
50 unter ständigem Rühren 240 g mikrokristalline Cellulose zugegeben; danach wird - gleichfalls unter Rühren - durch Zusatz von 2250 ml 1 M wässriger Natriumhydroxydlösung zu einer 6%igen wässrigen Dispersion von 20500 g Eudragit L 30 D eine Natriumpolymethacrylat-Polymethacrylsäureester-Copolymere-Lösung hergestellt und als dritte Komponente in die cellulosehaltige Dispersion

eingbracht; nach 1 h wird der so erhaltene Niederschlag abgesaugt, dreimal nacheinander mit 600 ml destilliertem Wasser gewaschen, dieses Produkt - wenn möglich im Vakuum - während 24 h bei 50°C getrocknet und schließlich in einer geeigneten Vorrichtung zu Pulver mit Feinheit von 60/120 mesh gemahlen.

- 5 Das Endprodukt hat einen Wirkstoffgehalt - als Propoxyphen-Base ausgedrückt - von 39,5%; das Pulver wird unmittelbar in retardierend wirkenden Gelatinekapseln abgefüllt, welche je 135 mg Propoxyphen-Base enthalten - was etwa der Wirkung von 300 mg Propoxyphen-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester entspricht.

Beispiel 2: Herstellung von retardierend wirkender Suspension aus Propoxyphen:

- 10 22,1 g Propoxyphen-Hydrochlorid wird in 50 ml destilliertem Wasser gelöst und darin unter ständigem Rühren eine Kaliumpolymethacrylat-Polymethacrylsäureester-Lösung folgender Zusammensetzung zugegeben:

Eudragit L 30 D (6%ige wässrige Dispersion)	54,3 g
1 M wässrige Kaliumhydroxyd-Lösung	5,0 ml;

- 15 das ausgeschiedene Produkt wird 1 h stehengelassen und danach auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise filtriert sowie dreimal mit 30 ml Wasser gewaschen; das gesamte Hydrogel wird in den Becher eines Turmix-Geräts eingebracht sowie unter energischem Rühren in 500 g Kakao-Sirup (VI. ungarisches Arzneimittelbuch) dispergiert und diesem Gemisch wird schließlich 10 g Konservierungslösung (Ph. Hg. VI) zugesetzt sowie mit destilliertem Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

- 20 Von der so erhaltenen retardierenden Suspension enthalten 5 ml eine solche Masse von Propoxyphen-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester welche 100 mg Propoxyphen entspricht.

Beispiel 3: Herstellung von retardierend wirkenden Tabletten aus Doxepin:

- 1000 g Doxepin.HCL (RPS-XIV, S. 1115) - d.i. NN-Dimethyl-3- [8H-dibenz(b,e)oxepin-11-
 25 xyliden]-propylamin-Hydrochlorid - wird in 15 l destilliertem Wasser gelöst, darin unter ständigem Rühren 285 g Weizenstärke dispergiert und danach diese Dispersion - gleichfalls unter Rühren - mit einer Natriummethacrylat-Methacrylsäureester-Copolymeren-Lösung folgender Zusammensetzung umgesetzt:

Eudragit L 30 D (6%ige wässrige Dispersion)	25700 g
1 M wässrige Natriumhydroxyd-Lösung	2800 ml;

- 30 der so entstandene Niederschlag wird vakuumfiltriert, an einem lichtgeschützten Ort im Trockenschrank 24 h bei 45°C getrocknet und schließlich zu einem Pulver der Feinheit von 60/120 mesh gemahlen.

- Dieses Endprodukt enthält 32% Wirkstoff - als Doxepin-Base ausgedrückt; aus diesem Doxepin-Methacrylat-Polymethacrylsäureester-Pulver werden unmittelbar retardierend wirkende Tabletten
 35 gepreßt, welche 200 mg Doxepin-Base (= 625 mg Doxepin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester) enthalten und eine Bruchfestigkeit von 5 bis 5,5 kg (Erweka) haben.

Beispiel 4: Herstellung retardierend wirkender Tabletten aus Protriptylin:

- 1000 g Protriptylin-Hydrochlorid (B.P 1973) - d.i. 5-/3-Methylamino-propyl-5H-dibenz(a,d)-
 cycloheptan-Hydrochlorid - wird in 15 l destilliertem Wasser gelöst und darin unter ständigem
 40 Rühren 285 g Kartoffelstärke dispergiert; 1540 g Eudragit L 80 (Granulat) wird unter Rühren in 20 l 1,85%iger wässriger Natriumhydroxyd-Lösung gelöst und danach unter Rühren portionsweise 4600 ml 5%ige Salzsäure zugegeben - u.zw. zwecks Einstellung eines entsprechenden Verhältnisses zwischen freien Carboxylgruppen und Natriumcarboxylatgruppen; schließlich wird die Polymer-Lösung mit der wirkstoffhaltigen Suspension vermischt und im übrigen in der in Beispiel 3 beschriebenen Weise aufbereitet.

Aus diesem pulverisierten Endprodukt werden wieder unmittelbar retardierende Tabletten hergestellt, welche 100 mg Protriptylin-Base enthalten - entsprechend 300 mg Protriptylin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester - und eine Bruchfestigkeit von 5 bis 6 kg (Erweka) haben.

Beispiel 5: Herstellung von retardierend wirkenden Tabletten aus Debrisoquin:

1000 g Debrisoquin-1/2 H₂SO₄ - d.i. 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-carboxamidin-Sulfat - wird in 25 l destilliertem Wasser gelöst, darin unter ständigem Rühren 212 g Stärke dispergiert und danach wird das so erhaltene Sulfat des Pharmacons mit einer Natriumpolymethacrylat-
5 Polymethacrylsäureester-Lösung aus folgenden Komponenten umgesetzt:

Eudragit L 30 D (8%ige wässrige Dispersion)	32200 g
1 M wässrige Natriumhydroxyd-Lösung	9500 ml;

der so erhaltene Niederschlag wird schließlich auf die in Beispiel 3 beschriebene Weise behandelt. Das gewonnene Endprodukt enthält 25% Wirkstoff - als freie Base ausgedrückt.

10 Nach dem Mahlen werden aus dem Debrisoquin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester-Salz unmittelbar Tabletten hergestellt, welche - als freie Base ausgedrückt - 100 mg Wirkstoff enthalten (was 390 mg Debrisoquin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester entspricht) und eine Bruchfestigkeit von 5 bis 6 kg (Erweka) haben.

Beispiel 6: Herstellung retardierend wirkender Tabletten aus Papaverin:

15 100 g Papaverin-Hydrochlorid - d.i. 6,7-Dimethoxy-1-veratrylisochinolin-Hydrochlorid - wird in 15 l destilliertem Wasser gelöst, darin unter ständigem Rühren 220 g mikrokristalline Cellulose dispergiert und danach wird die so erhaltene Dispersion - gleichfalls unter Rühren - mit einer wässrigen Lösung von Natriummethacrylat-Methacrylsäure-Copolymeres aus folgenden Komponenten vermischt:

20 Eudragit L 30 D (8%ige wässrige Dispersion)	19500 g
1 M wässrige Natriumhydroxyd-Lösung	2140 ml;

der entstandene Niederschlag wird auf die in Beispiel 3 beschriebene Weise weiterbehandelt.

Das Endprodukt enthält 40% Wirkstoff - als Base ausgedrückt. Aus diesem Papaverin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester-Salz werden Tabletten gepreßt, welche 200 mg Papaverin
25 (= 500 g Papaverin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester-Salz) enthalten und eine Bruchfestigkeit von 5 bis 5,6 kg (Erweka) haben.

Beispiel 7: Herstellung von retardierend wirkender Kapseln aus Chlorpromazin:

1000 g Chlorpromazin-Hydrochlorid - d.i. 10-(3'-Dimethylaminopropyl)-2-chlor-phenthiazin-Hydrochlorid - wird in 12,5 l ionenfreiem Wasser gelöst und diese - das Pharmacon-Salz ent-
30 haltende - Lösung mit einer Natriummethacrylat-Acrylsäureester-Copolymeres-Lösung umgesetzt, welche in folgender Weise bereitet wurde: 1,36 kg MPM 05 - d.i. Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymeres - wird in 5 l ionenfreiem Wasser dispergiert und zu dieser Dispersion 2,8 l einmolare NaOH-Lösung zugegeben.

Das so erhaltene Gemisch wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Lösung der gesamten
35 Substanz gerührt; danach wird diese leicht opalisierende Lösung mit 15 l ionenfreiem Wasser versetzt und schließlich unter fortgesetztem Rühren 580 g mikrokristalline Cellulose zugegeben; der hierbei entstandene Pharmacon-Salz-Niederschlag wird vakuumfiltriert, mittels Vakuum scharf abgesaugt und die verbleibende feuchte Masse wird an einem lichtgeschützten Ort durch ein Sieb der Feinheit 18 mesh granuliert sowie an einem ebenfalls lichtgeschützten Ort bei 30 bis 35°C 5 bis
40 6 h getrocknet; danach wird die so erhaltene Masse durch ein Sieb der Feinheit 25 mesh regranuliert, in einem vor Licht geschützten Raum bei 40 bis 42°C 24 h getrocknet und schließlich das trockene Granulat durch ein Sieb der Feinheit 25 mesh neuerlich granuliert.

Das als Endprodukt gewonnene Granulat - mit 32% Wirkstoff, als Chlorpromazin-Base ausgedrückt -, wird in harte Gelatinekapseln gefüllt, deren jede, retardierend wirkende Kapsel 75 mg
45 Chlorpromazin-Base enthält - was 187 mg Chlorpromazin-Polymethacrylat-Polymethacrylsäureester-Salz entspricht.

Beispiel 8: Herstellung retardierend wirkender Kapseln aus Trimipramin:

1000 g Trimipramin-Hydrochlorid - d.i. DL-(3'-Dimethylamino-2'-methylpropyl)-10,11-dihydro-

5H-dibenz(b,f)azepin - wird in 10 l ionenfreiem Wasser gelöst, in dieser Lösung des Pharmacon-Salzes unter Rühren 0,42 kg mikrokristalline Cellulose dispergiert und danach 3 l einmolare Salzsäure zugegeben; die den Wirkstoff enthaltende Lösung wird nach Homogenisieren mit einer Natrium-methacrylat-Acrylsäureester-Methacrylsäureester-Copolymere-Lösung umgesetzt, welche in folgender Weise bereitet wurde: 1,46 kg MPM 06 - d.i. Methacrylsäuremethacrylsäuremethylester-Acrylsäuremethylester-Copolymere - wird bei Raumtemperatur unter Rühren in 6 l einmolarer NaOH-Lösung gelöst und ionenfreies Wasser bis insgesamt 28 l aufgefüllt. Der entstandene Niederschlag wird auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise aufgearbeitet.

Das als Endprodukt erhaltene, trockene Granulat, mit 32,2% Wirkstoff - als Trimipramin-Base 10 ausgedrückt -, wird in harte Gelatine-Kapseln gefüllt, deren jede, retardierend wirkende, Kapsel 50 mg Trimipramin-Base enthält - was 130 mg Trimipramin-Polymethacrylat-Polyacrylsäureester-Poly-methacrylsäureester-Salz entspricht.

An den, gemäß den Beispielen 1 bis 8 hergestellten Arzneimittelwirkstoffen mit Depotwirkung wurde die Wirkstoff-Abgabe in vitro untersucht - u.zw. nach der in Arch.Pharm. 293/1980, S. 766 15 von K.Münzel angegebenen, modifizierten "Half-Change"-Methode. Diese Untersuchungen wurden in einem Apparat des Typs "Erweka At 3" bei Rotationsgeschwindigkeit von 10 Umdr/min sowie einer Winkelstellung von 90° bei 37°C durchgeführt; die dabei verwendeten Extraktions-Flüssigkeiten hatten folgende Zusammensetzung:

Künstlicher Magensaft: 2 g Natriumchlorid +
 20 7 ml Salzsäure (37%ig) + 1000 ml destilliertes Wasser

Künstlicher Darmsaft: 8,05 g Dinatriumhydrogenphosphat
 (wasserfrei) + 1,56 g Natriumhydrogenphosphat.2H₂O +
 1000 ml destilliertes Wasser

Während dieser Untersuchungen änderte sich der p_H-Wert wie folgt:

25

in 1. Stunde: 1,3	in 2. Stunde: 2,4	in 3. Stunde: 6,2
4. Stunde: 6,8	5. Stunde: 7,1	6. Stunde: 7,2
7. Stunde: 7,3	8. Stunde: 7,3	

In jeder Stunde wurde eine Probe entnommen und an derselben die Menge des freigesetzten Wirkstoffs UV-spektrophotometrisch bestimmt.

30 In der folgenden Tabelle sind zu den bei dieser Untersuchung erhaltenen Daten die in prozentuale kumulative Herauslösung des Wirkstoffs umgerechneten Werte angegeben:

Tabelle:

Dauer des Herauslösens Stunden	Herausgelöster Wirkstoff, kumulativ, in Masse %					
	Präparat gemäß Beispiel					
	1	2	3	4	5	6
0-1	36,6	42,9	28,3	29,0	29,4	27,7
1-2	44,2	56,7	34,6	38,2	33,2	35,8
2-3	50,1	63,4	43,9	43,7	41,4	42,8
3-4	58,2	77,0	48,6	55,6	52,7	48,1
5-6	78,9	94,6	83,2	74,0	75,3	67,8
6-7	98,6	99,3	78,6	88,2	86,2	82,4
7-8	99,2	99,8	87,3	96,1	95,3	92,3

P A T E N T A N S P R Ü C H E :

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen mit Depotwirkung, aus Wirkstoffen mit einem Gehalt an basischem Stickstoff, unter Einsatz linearer Copolymeren mit von Methacrylsäure stammenden Struktureinheiten, welches Verfahren gegebenenfalls in Gegenwart inerter, wasserunlöslicher pharmazeutischer Hilfstoffe - insbesondere von Stärke oder von Cellulose - durchgeführt wird, dadurch gekennzeichnet, daß ein wasserlösliches Salz (I) des Arzneimittelwirkstoffs mit einem Gehalt an basischem Stickstoff, mit einer anorganischen oder mit einer organischen Säure, und ein wasserlösliches Salz (II) von Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymeren oder/und von Methacrylsäure-Acrylsäureester-Copolymeren - vorzugsweise das betreffende Natriumsalz oder Kaliumsalz - zu einem wasserunlöslichen Salz umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als wasserlösliches Salz des Arzneimittelwirkstoffs mit einem Gehalt an basischem Stickstoff das mit Salzsäure, Schwefelsäure oder mit Essigsäure gebildete Salz eingesetzt wird.

(Hiezu 2 Blatt Zeichnungen)

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

Ausgegeben 1980 12 29

2 Blatt - Bl.1

Patentschrift Nr. 360 164

Klasse : 30 f, 18

Int.Cl.³: A 61 K 9/52

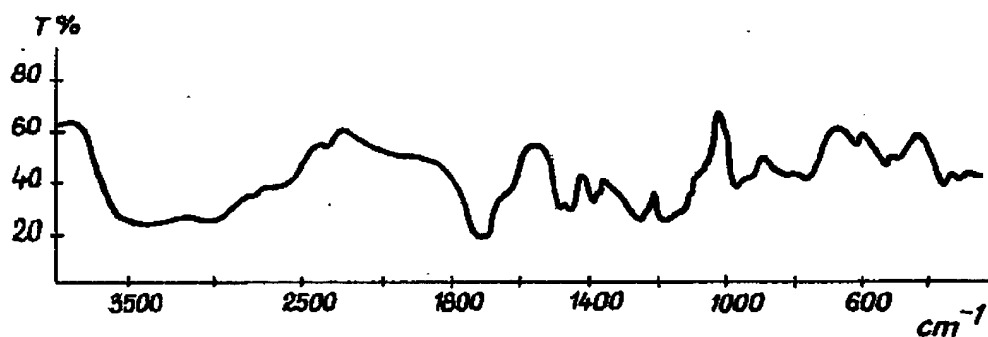


Fig. 1

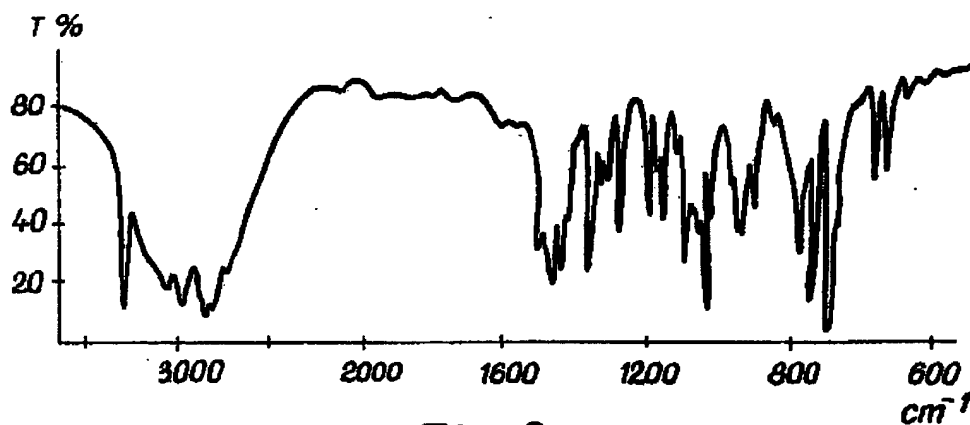


Fig. 2

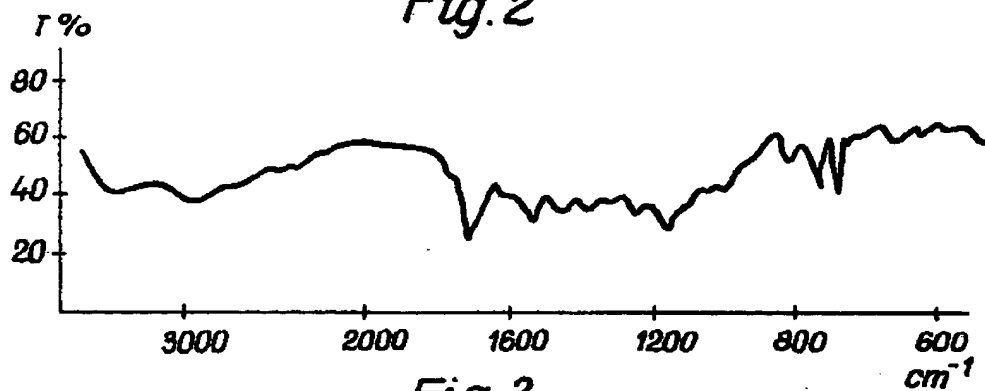


Fig. 3

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
Ausgegeben 1980 12 29
2 Blatt - Bl.2

Patentschrift Nr. 360 164
Klasse : 30 f, 18
Int.Cl³.: A 61 K 9/52

